

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-319166
 (43)Date of publication of application : 21.11.2000

(51)Int.Cl.

A61K 9/52
 A61K 9/14
 A61K 9/16
 A61K 9/20
 A61K 9/22
 A61K 9/30
 A61K 9/48
 A61K 31/275
 A61K 31/357
 A61K 31/496
 A61K 45/00
 A61P 1/08
 A61P 43/00

(21)Application number : 2000-057380

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 02.03.2000

(72)Inventor : OSHIMA ETSUO
 MANABE HARUHIKO
 ISHIKAWA YASUHIRO
 UENO YASUHIKO

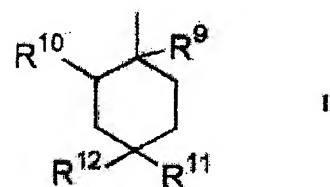
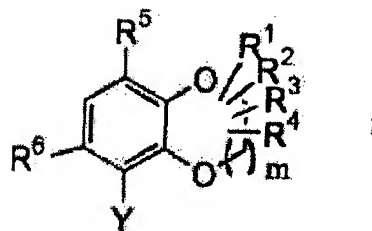
(30)Priority

Priority number : 11064100 Priority date : 10.03.1999 Priority country : JP

(54) ENTERIC PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a more useful pharmaceutical composition capable of protecting the vomiting-inducing action of the PDE-inhibitor or medicament therein having such action by including a medicament having vomiting-inducing action.
SOLUTION: This pharmaceutical composition as an enteric preparation contains a medicament having vomiting-inducing action; wherein the medicament is pref. a IV-type phosphodiesterase (PDE-IV) inhibitor which is pref. an oxygen- contg. heterocyclic compound of formula I [m is 0-4; R¹ to R⁴ are each H, a (substituted) lower alkyl or the like; R⁵ is hydroxy or the like; R⁶ is H or a halogen; Y is a group of formula II (R⁹ is cyano or the like; R¹⁰ is H or the like; R¹¹ is hydroxy or the like; R¹² is H or the like) or the like] [e.g. (cis)-4-cyano-4-(8-methoxy-1,4-benzodioxan-5-yl) cyclohexanecarboxylic acid]. The dose of this pharmaceutical composition is pref. 0.01 mg to 1 g/person, more pref. 0.05-100 mg/person, furthermore pref. 5-50 mg/person.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-319166
(P2000-319166A)

(43) 公開日 平成12年11月21日 (2000. 11. 21)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K	9/52	A 6 1 K	9/52
	9/14		9/14
	9/16		9/16
	9/20		9/20
	9/22		9/22
			4 C 0 7 6
			4 C 0 8 4
			4 C 0 8 6
			4 C 2 0 6

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-57380(P2000-57380)	(71) 出願人	000001029 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22) 出願日	平成12年3月2日(2000. 3. 2)	(72) 発明者	大島 悦男 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵 工業株式会社医薬総合研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平11-64100	(72) 発明者	真部 治彦 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵 工業株式会社医薬総合研究所内
(32) 優先日	平成11年3月10日(1999. 3. 10)	(72) 発明者	石川 康裕 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵 工業株式会社医薬総合研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸溶製剤

(57) 【要約】

【課題】 P D E - I V 阻害剤をはじめとする嘔吐誘発作用を有する薬物の嘔吐誘発作用を防御し、より有用な医薬組成物を提供すること。

【解決手段】 嘔吐誘発作用を有する薬物を有効成分とする腸溶製剤を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 嘔吐誘発作用を有する薬物を有効成分とする腸溶製剤。

【請求項2】 嘔吐誘発作用を有する薬物がI V型ホスホジエステラーゼ(PDE-I V)阻害剤である請求項1記載の腸溶製剤。

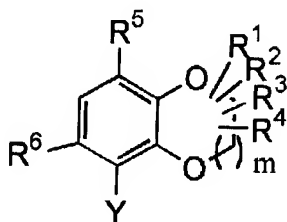
【請求項3】 徐放性である請求項1または2に記載の腸溶製剤。

【請求項4】 錠剤、顆粒剤、散剤またはカプセル剤の形態である請求項1～3のいずれかに記載の腸溶製剤。

【請求項5】 腸溶性基剤でコーティングを施された製剤あるいは腸溶性基剤を用いたマトリックス製剤である錠剤、顆粒剤または散剤を充填したカプセル剤の形態である請求項1～3のいずれかに記載の腸溶製剤。

【請求項6】 PDE-I V阻害剤が一般式(I)

【化1】

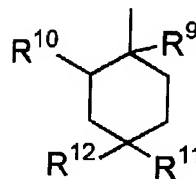


(I)

(式中、mは0～4の整数を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、シアノ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の中で同一炭素原子上に存在する2つの基がその炭素原子と一緒にしてスピロ飽和炭素環を形成するか、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の中で隣接する炭素原子上に存在する2つの基が該隣接する2つの炭素原子と一緒にして飽和炭素環を形成するか、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の中で隣接する炭素原子上に存在する2つの基が一緒になって結合を表すか、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ (式中、 R^7 および R^8 は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と

一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表し、 R^5 はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、 R^6 は水素またはハロゲンを表し、Yは式(II)

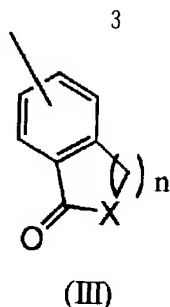
【化2】



(II)

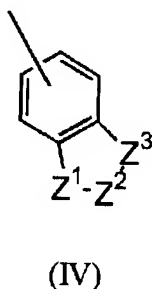
[式中、 R^9 はシアノ、エチニルまたはカルバモイルを表し、 R^{10} は水素を表すか、 R^9 と R^{10} が一緒になって結合を表し、 R^{11} はヒドロキシ、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のテトラゾリル、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 R^{13} と R^{14} が隣接する窒素原子と一緒にして置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-\text{COOR}^{15}$ (式中、 R^{15} は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)、 $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ (式中、 R^{16} および R^{17} は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 R^{16} と R^{17} が隣接する窒素原子と一緒にして置換もしくは非置換の複素環基を形成する)または $-\text{CH}_2\text{COOR}^{18}$ (式中、 R^{18} は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表し、 R^{12} は水素または置換もしくは非置換の低級アルコキシを表すか、 R^{11} と R^{12} が一緒になって、 $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ (式中、pは1～3の整数を表す)、 $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}\text{O}-$ (式中、 R^{19} および R^{20} は同一または異なって、水素またはシアノを表す)、 $=\text{CHOR}^{21}$ (式中、 R^{21} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)、 $=\text{CHCOOR}^{22}$ (式中、 R^{22} は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)または $=\text{O}$ を表す]、式(III)

【化3】



〔式中、nは0～4の整数を表し、XはCH₂、NR²³ (式中、R²³は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアラルキルを表す) またはOを表す〕、式(I V)

【化4】



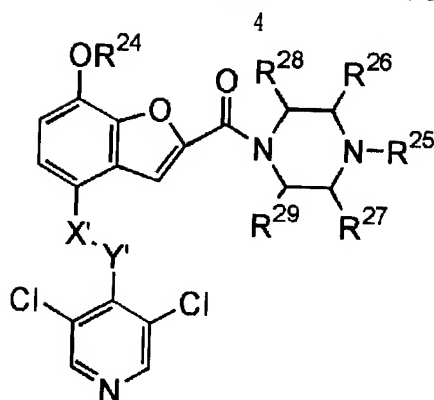
〔式中、Z¹-Z²-Z³はO-N=CH、S-N=CH、H、O-CH=CH、S-CH=CH、N=CH-S、N=CH-O、C(=O)-NH-NH、C(=O)-N=N、C(=O)-CH₂-C(=O)、C(=O)-NR⁴-C(=O) (式中、R⁴は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) またはCH₂-NR⁵-C(=O) (式中、R⁵は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す) を表す〕、2,1,3-ベンゾチアジアゾリルまたは2,1,3-ベンゾフラザニルを表す〕で表される含酸素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩である請求項2～5のいずれかに記載の腸溶製剤。

【請求項7】 PDE-IV阻害剤が(シス)-4-シアノ-4-(8-メトキシ-1,4-ベンゾジオキサ-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩である請求項2～5のいずれかに記載の腸溶製剤。

【請求項8】 PDE-IV阻害剤が一般式(V)【化5】

(3)

特開2000-319166



(V)

(式中、R²⁴は低級アルキルを表し、R²⁵は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、R²⁶、R²⁷、R²⁸およびR²⁹は同一または異なって水素または低級アルキルを表し、X'はCH₂またはC=Oを表し、Y'はCH₂またはNHを表す)で表されるベンゾフラン誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項2～5のいずれかに記載の腸溶製剤。

【請求項9】 PDE-IV阻害剤が4-(3,5-ジクロロピリジン-4-イルアミノカルボニル)-7-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)ベンゾフランまたはその薬理的に許容される塩である請求項2～5のいずれかに記載の腸溶製剤。

【請求項10】 PDE-IV阻害剤が(シス)-4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボン酸またはその薬理的に許容される塩である請求項2～5のいずれかに記載の腸溶製剤。

【請求項11】 嘔吐誘発作用を有する薬物の嘔吐誘発作用を抑制した請求項1記載の腸溶製剤。

【請求項12】 嘔吐誘発作用を有する薬物がPDE-IV阻害剤である請求項11記載の腸溶製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、PDE-IV阻害剤をはじめとする嘔吐誘発作用を有する薬物を有効成分とする腸溶製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】PDE-IV阻害剤は、気管支拡張作用、炎症性細胞活性化阻害作用、サイトカイン産生抑制作用などを有することが知られている[C. Burnouf, M. -P. Pruniaux, and C. M. Szilagy, Annual Report in Medicinal Chemistry, ed. Doherty, 33, 91-109 (1998), Academic Press]。従って、PDE-IV阻害剤は、喘息、閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、リウマチ、多発性硬化症、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、腎炎などの多くの呼吸器系、炎症性あるいは自己免疫疾患

の治療薬として期待されている。しかしながら、PDE-I V阻害剤は、一般に嘔吐誘発作用を伴い、患者の服用を困難にするかあるいは投与量の制限を必要とすることが知られている[Nature Medicine, 1, 211-214 and 244-248 (1995)]。

【0003】PDE-I V阻害剤の嘔吐誘発の機序としては、消化管に対する直接的な作用、嘔吐中枢を介した作用などの関与が提案されているが、未だにその実態は解明されておらず、具体的な解決法は見い出されていない。PDE-I V阻害剤が、胃酸の分泌に影響を与えることが報告されている[the Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 287, 705-711(1998)]が、胃酸分泌と嘔吐誘発の因果関係は明らかにされていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、製剤的な工夫により、上記のPDE-I V阻害剤あるいは嘔吐誘発作用を有する薬物の嘔吐誘発作用を防御し、より有用な医薬組成物を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、PDE-I V阻害剤をはじめとする嘔吐誘発作用を有する薬物を有効成分とする腸溶製剤に関する。該腸溶製剤により、薬剤の胃粘膜への直接的な刺激を除去することができる。また、必要に応じ、急激な血中濃度の上昇を抑制することを目的として、該腸溶製剤を徐放性製剤とすることもできる。また、本発明により、嘔吐誘発作用を有する薬物の嘔吐誘発作用を抑制した嘔吐誘発作用を有する薬物を有効成分とする腸溶製剤が提供される。

【0006】

【発明の実施の形態】嘔吐誘発作用を有する薬物の一例としては、PDE-I V阻害剤をあげることができる。

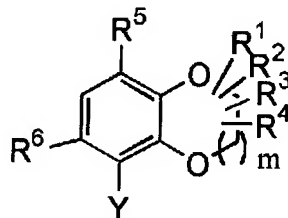
【0007】本発明に係わるPDE-I V阻害剤は、細胞内セカンドメッセンジャーであるサイクリックAMP(cAMP)の分解酵素PDE-I Vを選択的あるいは非選択的に阻害し、結果として細胞内cAMP濃度を上昇させる薬物をいう。具体的には、JP147585/98, W098/22455, W098/22452, W098/50367, W098/45268, W098/35683, JP158267/98, W098/32734, W098/31674, W098/28276, EP0848000, W098/22453, W098/22464, W098/22460, W098/23620, W098/20007, W098/18796, W098/21290, W098/21207, JP072415/98, EP0832886, EP0831090, W098/13348, W098/14448, W098/14432, EP0834508, W098/08828, W098/08830, W098/08844, W098/08841, W098/09961, US5710160, US5710170, US5703098, EP0819688, EP0819689, W098/02440, W097/46561, W097/47604, W097/48697, W097/49702, EP0816357, W097/44036, W097/44322, W097/44337, W097/43288, W097/42174, W097/36905, W097/34893, W097/30999, W097/31000, JP169665/97, US5646158, W097/20833, W097/24117, W097/24355, GB2 50

308366, W097/23460, W097/23461, W097/22586, W097/2585, W097/04775, W097/04779, W097/05105, W097/03945, W097/03967, EP0748805, W096/39408, W096/40636, W096/38150, W096/36624, W096/36626, W096/36625, W096/36611, W096/36596, W096/36595, W096/36638, EP0738715, EP0736532, W096/31476, W096/31485, W096/31486, W096/31487, W096/27384, W096/21435, W096/20153, W096/20163, W096/20161, W096/20157, W096/20159, W096/19977, W096/19979, W096/19983, W096/19986, W096/19990, W096/19992, W096/20175, W096/19994, W096/20156, W096/20174, W096/20162, W096/20158, W096/20160, W096/19978, W096/19980, W096/19985, W096/19988, W096/19993, W096/19995, EP0731099, EP0723962, EP0706795, W096/11690, W096/11917, W096/06843, W096/03399, US5475003, W096/00218, W096/00215, W095/35285, W095/35284, W095/35283, W095/35281, W095/28926, W095/27692, W095/24381, W095/22520, W095/20578, W095/17399, W095/17392, W095/14681, W095/14680, W095/14667, W095/09837, W095/09836, W095/09627, W095/09624, W095/09623, W095/08534, W095/04046, W095/04045, W095/03794, W095/01338, W095/00516, W095/00139, US5461056, EP0685479, EP0685475, EP0685474, EP0671389, W093/25517, W094/25437, EP0623607, W094/20446, W094/20455, W094/14800, W094/14742, W094/12461, W094/10118, W094/02465, W093/19751, W093/19750, W093/19749, W093/19748, W093/19747, W093/18024, W093/15048, W093/07141, JP117239/93, W092/19594, EP0497564などに開示された化合物が例示される。

【0008】また、PDE-I V阻害剤としては、一般式(I)

【0009】

【化6】



(I)

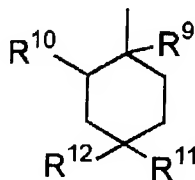
【0010】{式中、mは0～4の整数を表し、R¹、R²、R³およびR⁴は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、シアノ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルケ

7

ニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の中で同一炭素原子上に存在する2つの基がその炭素原子と一緒にになってスピロ飽和炭素環を形成するか、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の中で隣接する炭素原子上に存在する2つの基が該隣接する2つの炭素原子と一緒にになって飽和炭素環を形成するか、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の中で隣接する炭素原子上に存在する2つの基が一緒にになって結合を表すか、 $-CONR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表し、 R^5 はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、 R^6 は水素またはハロゲンを表し、Yは式 (I I)

【0011】

【化7】



(II)

【0012】[式中、 R^9 はシアノ、エチニルまたはカルバモイルを表し、 R^{10} は水素を表すか、 R^9 と R^{10} が一緒にになって結合を表し、 R^{11} はヒドロキシ、ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のテトラゾリル、 $-NR^{13}R^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 R^{13} と R^{14} が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-COOR^{15}$ (式中、 R^{15} は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)、 $-CONR^{16}R^{17}$ (式中、 R^{16} および R^{17} は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアラルキルを表す

20

30

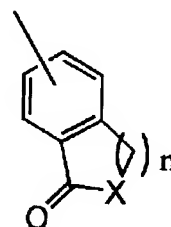
50

8

か、 R^{16} と R^{17} が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)または $-CH_2COOR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表し、 R^{12} は水素または置換もしくは非置換の低級アルコキシを表すか、 R^{11} と R^{12} が一緒にになって、 $-OCH_2(CH_2)_pO-$ (式中、 p は1~3の整数を表す)、 $-CR^{19}R^{20}O-$ (式中、 R^{19} および R^{20} は同一または異なって、水素またはシアノを表す)、 $=CHOR^{21}$ (式中、 R^{21} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)、 $=CHCOOR^{22}$ (式中、 R^{22} は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)または $=O$ を表す]、式 (I I I)

【0013】

【化8】

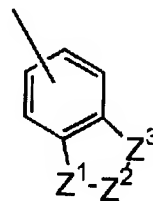


(III)

【0014】[式中、 n は0~4の整数を表し、Xは CH_2 、 NR^{23} (式中、 R^{23} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアラルキルを表す)またはOを表す]、式 (I V)

【0015】

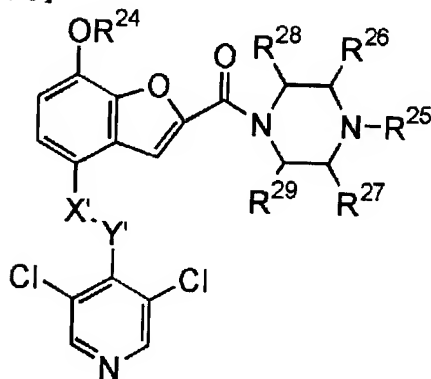
【化9】



(IV)

【0016】[式中、 $Z^1-Z^2-Z^3$ は $O-N=CH$ 、 $S-N=CH$ 、 $O-CH=CH$ 、 $S-CH=CH$ 、 $N=CH-S$ 、 $N=CH-O$ 、 $C(=O)-NH-NH$ 、 $C(=O)-N=N$ 、 $C(=O)-CH_2-C(=O)$ 、 $C(=O)-NR^a-C(=O)$ (式中、 R^a は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)または $CH_2-NR^b-C(=$

O) (式中、 R^b は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)、2,1,3-ベンゾチアジアゾリルまたは2,1,3-ベンゾフラザニルを表す)で表される含酸素複素環化合物〔以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である〕またはその薬理学的に許容される塩、一般式(V)【0017】
【化10】



(V)

【0018】(式中、 R^{24} は低級アルキルを表し、 R^{25} は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} および R^{29} は同一または異なって水素または低級アルキルを表し、 X' は CH_2 または $C=O$ を表し、 Y' は CH_2 または NH を表す)で表されるベンゾフラン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、などもあげられる。

【0019】より具体的には、4-(3,5-ジクロロピリジン-4-イルアミノカルボニル)-7-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)ベンゾフラン(化合物1)またはその薬理学的に許容される塩、(シス)-4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボン酸(化合物2)またはその薬理学的に許容される塩、(シス)-4-シアノ-4-(8-メトキシ-1,4-ベンゾジオキサ-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸(化合物3)またはその薬理学的に許容される塩などが例示される。なお、化合物1はW099/16768に記載の既知化合物(参考例参照)であり、化合物2はJournal of Medicinal Chemistry, 41, 821-835 (1998)およびW093/19749に記載の既知化合物であり、化合物3は参考例記載の方法により得ることができる。

【0020】一般式(I)および一般式(V)の各基の定義において、低級アルキル、および低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分は、直鎖または分岐状の炭素数1~8の、例えばメチル、エチル、プロピ

ル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどを包含し、シクロアルキルは、炭素数3~10の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシルなどを、ポリシクロアルキルは、炭素数5~12の、例えばビスシクロ[3.2.1]オクチル、ビスシクロ[4.3.2]ウンデシル、アダマンチル、ノルアダマンチルなどを包含する。低級アルケニルは、直鎖または分岐状の炭素数2~8の、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、メタクリル、1-ブテニル、クロチル、ペンテニル、イソプレニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルなどを、シクロアルケニルは、炭素数4~10の、例えばシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル、シクロデセニルなどを包含する。アリールは、例えばフェニル、ナフチルなどを包含し、アラルキルは、炭素数7~15の、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチルなどを包含する。

【0021】芳香族複素環基としては、例えば炭素数1~2の5員または6員の単環性芳香族複素環基、硫黄数1~2の5員または6員の単環性芳香族複素環基、窒素数1~4の5員または6員の単環性芳香族複素環基、5員と6員とからなる縮合2環性芳香族複素環基、6員と6員とからなる縮合2環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的には、フリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニルなどが含まれる。

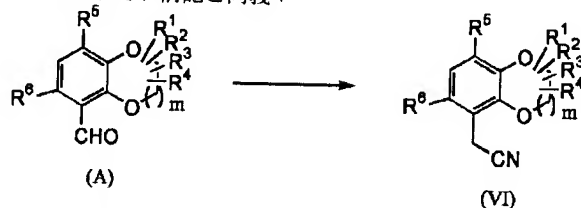
【0022】隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば5員、6員、7員の単環性複素環基、6員と6員とからなる縮合複素環基などがあげられ、具体的には、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリルなどが包含される。

【0023】同一炭素原子上に存在する2つの基がその炭素原子と一緒に形成するスピロ飽和炭素環および隣接する炭素原子上に存在する2つの基が該隣接する2つの炭素原子と一緒に形成する飽和炭素環は、炭素数3~10の、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカンなどを包含する。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素

の各原子を包含する。

【0024】置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルカノイル、置換低級アルカノイルオキシ、置換低級アルケニル、置換シクロアルキルおよび置換シクロアルケニルにおける置換基としては、同一または異なって、置換数1～3の、例えば低級アルキル、低級アルケニル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、ハロゲンなどが包含され、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、低級アルコキシおよびハロゲンは、それぞれ前記と同義である。

【0025】置換アリール、置換テトラゾリル、置換芳香族複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基および置換アラールキルにおける置換基としては、同一または異なって、置換数1～3の、例えば置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、トリフルオロメチル、アミノ、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ、シアノ、ニトロ、ハロゲンなどが包含される。低級アルキルおよび低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキル置換アミノの低級アルキル部分、ハロゲンはそれぞれ前記と同義*



【0029】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ前記と同義である)

原料化合物(A)は、公知の方法[Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 12, 1614 (1982)]あるいはそれに準じて得ることができる。化合物(VI)は、化合物(A)を直接対応するハロゲン化メチル体に変換した後、または化合物(A)を還元して得られるヒドロキシメチル体を対応するハロゲン体もしくはスルホネート体に変換した後、シアン化金属と反応させることにより得ることができる。

【0030】対応するハロゲン体は、化合物(A)を、不活性溶媒中、1当量から大過剰のハロゲン化トリアルキルシランもしくはハロゲン化トリアリールシラン、または1当量から大過剰のハロゲン化塩および1当量から大過剰のトリメチルシリルクロリドと、 -50°C ～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～5時間反応させた後、1当量から大過剰の還元剤で、 -50°C ～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～48時間処理することにより得ることができる。また、対応するハロゲン体は、化合物(A)を、不活性溶媒中、1当量から大過剰の還元剤

*であり、置換低級アルキルにおける置換基は前記と同義である。

【0026】化合物(I)、化合物(V)などの薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩などを包含する。化合物(I)、化合物(V)などの薬理的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩があげられ、薬理的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられる。

【0027】次に、化合物(I)の製造法について説明する。製造法：化合物(I)は、以下に示す製法により製造することができる。

工程1

【0028】

【化11】

で、 -50°C ～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～48時間処理することにより対応するヒドロキシメチル体とし、得られたヒドロキシメチル体を、不活性溶媒中、1当量から大過剰のハロゲン化剤と、 -30°C ～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～120時間反応させることにより得ることもできる。

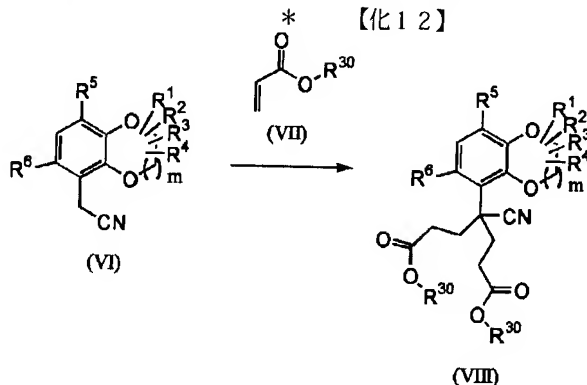
【0031】対応するスルホネート体は、上記で得られたヒドロキシメチル体を、不活性溶媒中、1当量から大過剰の塩基存在下、1当量から大過剰のアルキルスルホニルクロリドもしくはアリールスルホニルクロリドと、 -30°C ～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～120時間反応させることにより得ることができる。

【0032】化合物(VI)は、得られたハロゲン体もしくはスルホネート体を、不活性溶媒中、1当量から大過剰のシアン化金属と、 -30°C ～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～120時間反応させることにより得ることができる。

【0033】ハロゲン化トリアルキルシランもしくはハロゲン化トリアリールシランとしては、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルプロミド、トリメチルシ

リルヨージド、トリエチルシリルクロリド、ジメチルエチルシリルクロリド、トリフェニルシリルクロリドなどが例示される。ハロゲン化塩としては、臭化リチウム、臭化ナトリウム、臭化カリウム、塩化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどが例示される。

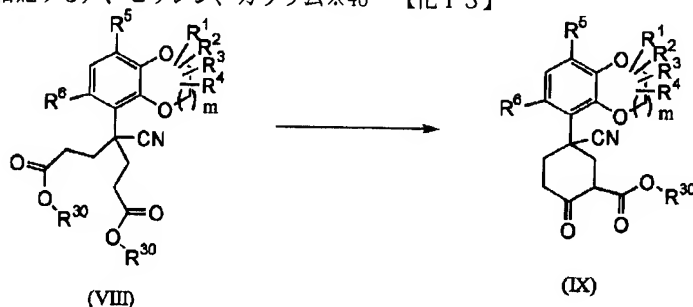
【0034】還元剤としては、1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン、トリエチルシラン、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシボロハイドライド、水素化アルミニウムリチウムなどが例示される。ハロゲン化剤としては、塩酸、臭化水素、ヨウ化水素、塩化チオニル、オキシ塩化リン、三臭化リンなどが例示される。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン（以後、DBUと略記する）、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどが例示される。



【0038】（式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ前記と同義であり、 R^{30} は、前記と同義の低級アルキルを表す）

化合物(VIII)は、化合物(VI)を、不活性溶媒中、触媒量から大過剰の塩基存在下、化合物(VI)と、 0°C ~用いた溶媒の沸点間の温度で5分間~48時間反応させることにより得ることができる。

【0039】塩基としては、ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキッド（トリトン-B）、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、リチウムジイソプロピルアミド（以後、LDAと略記する）、ピリジン、カリウム※40



*【0035】アルキルスルホニルクロリドもしくはアールスルホニルクロリドとしては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリドなどが例示される。シアン化金属としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化銅などが例示される。

【0036】不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン（以後、THFと略記する）、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド（以後、DMFと略記する）、ジメチルスルホキシド（以後、DMSOと略記する）、メタノール、エタノール、プロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ピリジン、酢酸エチルなどが例示される。

工程2

【0037】

【化12】

※tert-ブトキシド、DBU、トルエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが例示される。

【0040】不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、tert-ブチルアルコール、ピリジン、アセトニトリル、DMF、DMSO、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールメチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどが例示される。

工程3

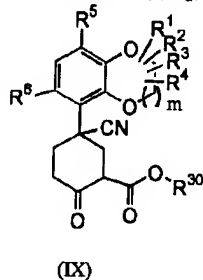
【0041】

【化13】

【0042】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^{30} は、それぞれ前記と同義である)

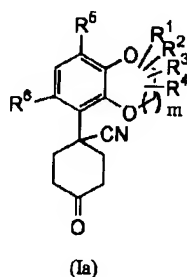
化合物(IX)は、化合物(VIII)を、不活性溶媒中、1当量から大過剰の塩基存在下、0℃～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～48時間処理することにより得ることができる。

【0043】塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、LDA、ピリジン、カリウムtert-ブトキシド、DBU、トルエ 10
チルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが例示さ*



(IX)

【0046】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^{30} は、それぞれ前記と同義である)
化合物(Ia)は、化合物(IX)を、不活性溶媒中、1当量から大過剰の水存在下、60℃～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～120時間処理することにより得ることができる。なお、必要に応じ、触媒量から過剰量の塩化ナトリウム、塩化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、シアン化ナトリウムなどの塩類を添加してもよい。



(Ia)

※

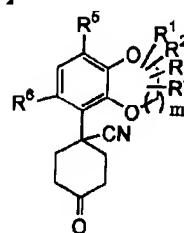
*れる。

【0044】不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ピリジン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、tert-ブチルアルコール、アセトニトリル、DMF、DMSO、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールメチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどが例示される。

工程4

【0045】

【化14】



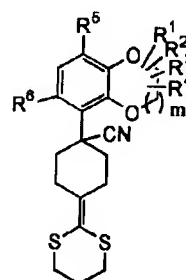
(Ia)

※【0047】不活性溶媒としては、ジオキサン、トルエン、DMF、DMSO、tert-ブチルアルコール、アセトニトリル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールメチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、水などが例示される。

工程5

【0048】

【化15】



(X)

【0049】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ前記と同義である)
化合物(X)は、2-トリメチルシリル-1,3-ジチアンを、不活性溶媒中、-100℃～0℃の間の温度で、塩基で処理した後、化合物(Ia)と、-100℃～30℃の間の温度で1分間～12時間反応させることにより得ることができる。

【0050】塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ブチリチウム、LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチル

40 シリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムtert-ブトキシド、DBU、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、エチルマグネシウムプロミドなどが例示される。

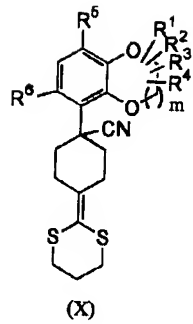
【0051】不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテルなどが例示される。

工程6

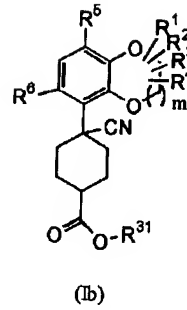
【0052】

【化16】

17



18



【0053】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ前記と同義であり、 R^{31} は、前記と同義の低級アルキルを表す)

化合物(Ib)は、化合物(X)を、低級アルコールを含有する溶媒中(該低級アルコールは、反応で生成するカルボキシル基をエステル化する試薬としても作用する)、1当量から過剰量の2価の水銀塩および酸存在下、 0°C ~用いた溶媒の沸点間の温度で5分間~48時間処理することにより得ることができる。

【0054】2価の水銀塩としては、塩化水銀(HgCl_2)、酢酸水銀 $[\text{Hg}(\text{OCCCH}_3)_2]$ などが例示される。酸としては、過塩素酸、硫酸、塩酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸 *

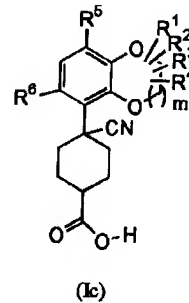
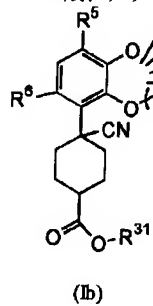
* 酸、三フッ化ホウ素などが例示される。

【0055】低級アルコールを含有する溶媒としては、低級アルコール(メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-ブタノール、tert-ブチルアルコール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノールなど)の単独溶媒、ジオキサン/低級アルコール(該低級アルコールは前記と同様である)の混合溶媒、THF/低級アルコール(該低級アルコールは前記と同様である)の混合溶媒などが例示される。

工程7

【0056】

【化17】



【0057】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^{31} は、それぞれ前記と同義である) 化合物(Ic)は、化合物(Ib)を、不活性溶媒中、アルカリ水溶液で、 0°C ~用いた溶媒の沸点間の温度で5分間~48時間処理することにより得ることができる。

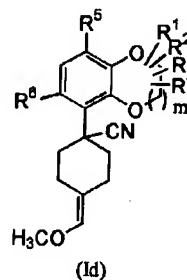
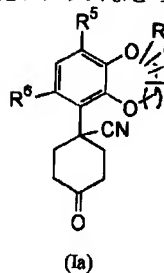
【0058】アルカリ水溶液としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの水溶液が例※

※示され、不活性溶媒としては、エタノール、ジオキサン、メタノール、THF、エタノール/THFの混合溶媒、メタノール/THFの混合溶媒、DMSOなどが例示される。

工程8

【0059】

【化18】

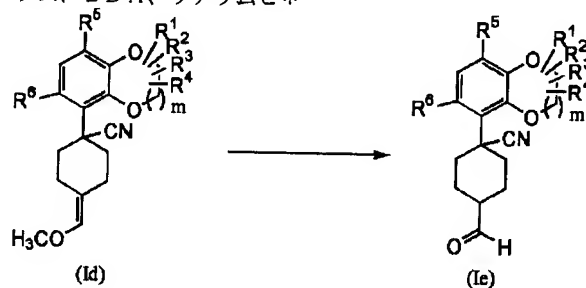


19

【0060】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ前記と同義である)

化合物(I d)は、1当量から過剰量のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロライドを、不活性溶媒中、 -100°C ~用いた溶媒の沸点間の温度で、1当量から過剰量の塩基で処理した後、化合物(I a)と、 -100°C ~用いた溶媒の沸点間の温度で5分間~12時間反応させることにより得ることができる。

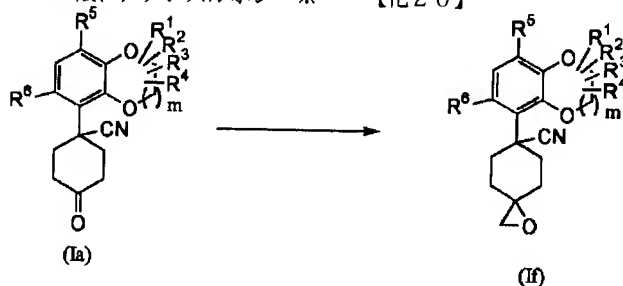
【0061】塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ブチルリチウム、LDA、リチウムビ*



【0063】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ前記と同義である)

化合物(I e)は、化合物(I d)を、無溶媒または不活性溶媒中、触媒量から過剰量の酸で、 0°C ~用いた溶媒の沸点間の温度で5分間~48時間処理することにより得ることができる。

【0064】酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン *



【0066】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ前記と同義である)

化合物(I f)は、化合物(I a)を、不活性溶媒中、1当量から大過剰の塩基存在下、1当量から大過剰のトリメチルスルホキシニウムヨードまたはトリメチルスルホニウムヨードと、 -30°C ~用いた溶媒の沸点間の温度で5分間~48時間反応させることにより得ることができる。

【0067】塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ブチルリチウム、LDA、リチウムビ

20

* ストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムtert-ブトキシド、DBU、ナトリウムアミド、ナトリウムエトキシドなどが例示される。不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、DMF、ジイソプロピルエーテルなどが例示される。

工程9

【0062】

【化19】

※ 酸、10-カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウムなどが例示される。不活性溶媒としては、THF、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジオキサン、これら不活性溶媒と水との混合溶媒などが例示される。

工程10

【0065】

【化20】



ストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムtert-ブトキシド、DBU、ナトリウムアミド、ナトリウムエトキシドなどが例示される。不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、DMF、ジイソプロピルエーテルなどが例示される。

工程11

【0068】

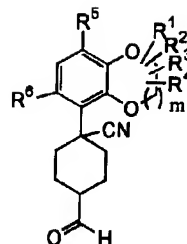
【化21】

21



(If)

22



(Ie)

【0069】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ前記と同義である)

化合物(Ie)は、化合物(If)を、無溶媒または不活性溶媒中、1当量から過剰量の酸で、 0°C ～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～48時間処理することにより得ることもできる。

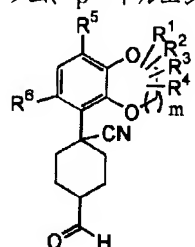
【0070】酸としては、塩酸、硫酸、臭化水素、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、臭化リチウム、トリフルオロ酢酸、過塩素酸リチウム、p-トルエンスルホ*

10*ン酸、メタンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、シリカゲルなどが例示される。不活性溶媒としては、THF、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジオキサンなどが例示される。

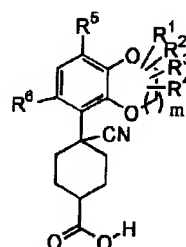
工程12

【0071】

【化22】



(Ic)



(Ib)

【0072】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ前記と同義である)

化合物(Ic)は、化合物(Ie)を、不活性溶媒中、1当量から過剰量の酸化剤で、 0°C ～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～48時間処理することにより得ることもできる。

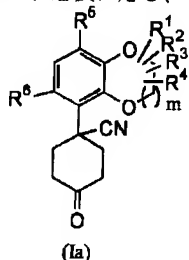
【0073】酸化剤としては、亜塩素酸、過マンガン酸カリウム、過酸化水素水などが例示される。酸化剤として亜塩素酸を用いる場合には、必要に応じ、1当量から※

※過剰量の2-メチル-2-ブテン、スルファミン酸、DMSO、過酸化水素水などを添加してもよく、さらに1当量から過剰量のリン酸二水素ナトリウムを添加してもよい。不活性溶媒としては、tert-ブチルアルコール、酢酸、DMSO、アセトン、アセトニトリルなどが例示される。

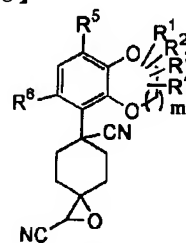
工程13

【0074】

【化23】



(Ia)



(Ig)

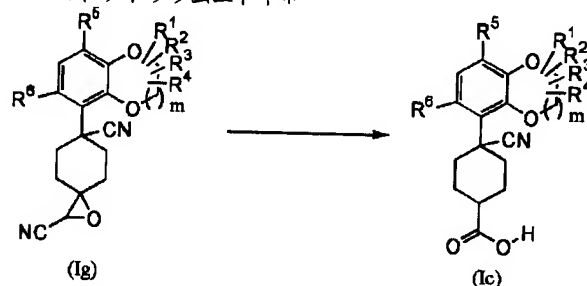
【0075】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ前記と同義である)

化合物(Ig)は、化合物(Ia)を、不活性溶媒中、1当量から大過剰の塩基存在下、1当量から大過剰のク

ロロアセトニトリルと、 -10°C ～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～48時間反応させることにより得ることができる。必要に応じ、触媒量から過剰量のベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミ

ド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラエチルアンモニウムクロリド、トリエチルメチルアンモニウムブロミドなどの塩類を添加してもよい。

【0076】塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、ナトリウムメトキシド、ブチルリチウム、カリウムtert-ブトキシド、DBU、ナトリウムエトキ*



【0078】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ前記と同義である)

化合物(Ic)は、化合物(Ig)を、無溶媒または不活性溶媒中、1当量から過剰量の水存在下、1当量から過剰量の臭化マグネシウムもしくは臭化リチウムで、0℃～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～48時間処理することにより得ることもできる。不活性溶媒として ※

*シドなどが例示される。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール、酢酸エチル、トルエン、THF、1,2-ジメトキシエタン、DMF、DMSO、ジイソプロピルエーテルなどが例示される。

工程14

【0077】

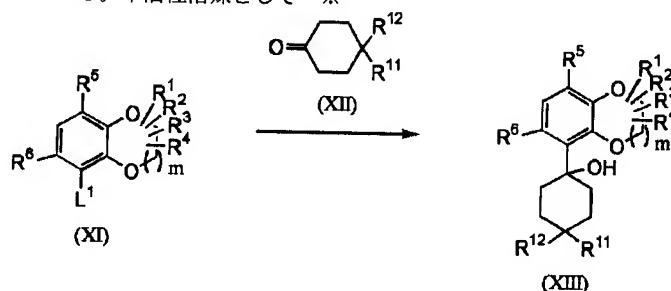
【化24】

※は、THF、DMF、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジオキサン、DMF/アセトニトリルの混合溶媒などが例示される。

工程15

【0079】

【化25】



【0080】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} および R^{12} は、それぞれ前記と同義であり、 L^1 は、塩素、臭素またはヨウ素を表す)

原料化合物(XI)は、公知の方法(W098/22455)あるいはそれに準じて得ることができる。化合物(XII)としては、市販の化合物を用いることができる。

【0081】化合物(XIII)は、化合物(XI)を、不活性溶媒中、-100℃～室温の間の温度で5分間～10時間、1当量から過剰量の塩基で処理した後、1当量から過剰量の化合物(XII)と、-100℃～室温の間の温度で5分間～30時間反応させることにより得ることができる。なお、必要に応じ、テトラメチル

エチレンジアミン、塩化セリウムなどを添加してもよい。

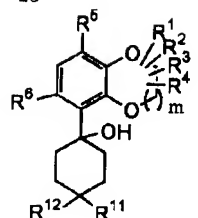
【0082】塩基としては、リチウム、マグネシウム、メチルリチウム、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミド、ブチルリチウムなどが例示される。不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどが例示される。

工程16

【0083】

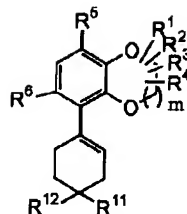
【化26】

25



(XIII)

26



(Ih)

【0084】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} および R^{12} は、それぞれ前記と同義である) 化合物 (Ih) は、化合物 (XIII) を、無溶媒または不活性溶媒中、1当量から過剰量の酸で、 0°C ~用いた溶媒の沸点間の温度で5分間~48時間処理することにより得ることができる。なお、必要に応じ、水を添加してもよい。

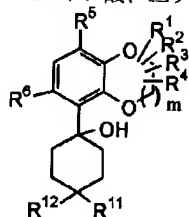
【0085】酸としては、塩酸、硫酸、10-カンファースルホン酸、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、三フッ化ホウ *

* 素、塩化アルミニウムなどが例示される。不活性溶媒としては、THF、アセトン、アセトニトリル、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、2-ブタノール、tert-ブチルアルコール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノール、ジオキサンなどが例示される。

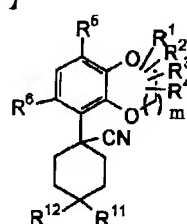
工程17

【0086】

【化27】



(XIII)



(II)

【0087】(式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} および R^{12} は、それぞれ前記と同義である) 化合物 (Ii) は、化合物 (XIII) を、不活性溶媒中、1当量から過剰量の酸存在下、 -100°C ~用いた溶媒の沸点間の温度で、1当量から過剰量のシアン化物と、5分間~48時間反応させることにより得ることができる。

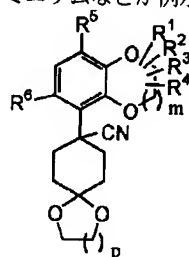
【0088】酸としては、塩酸、硫酸、10-カンファースルホン酸、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウムなどが例示される。※

※ シアン化物としては、トリメチルシリルシアニド、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどが例示される。不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、トルエンなどが例示される。

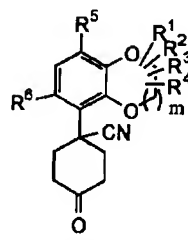
工程18

【0089】

【化28】



(IIa)



(Ia)

【0090】(式中、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ前記と同義である)

原料化合物 (Iia) は、工程15において R^{11} と R^{12}

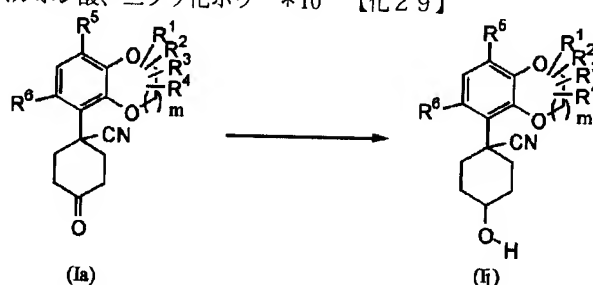
が隣接する炭素原子と一緒にケタール構造を形成している化合物 (XII) を原料として用い、 R^{11} と R^{12} が隣接する炭素原子と一緒にケタール構造を形成

27

している化合物(X I I I)を得た後に、該化合物(X I I I)を原料として用い、工程17に記載した方法を用いることにより得ることができる。

【0091】化合物(I a)は、化合物(I i a)を、無溶媒または不活性溶媒中、1当量から過剰量の酸と、0℃～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～48時間反応させることにより得ることができる。

【0092】酸としては、塩酸、硫酸、10-カンファースルホン酸、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、三フッ化ホウ *10



【0094】(式中、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、それぞれ前記と同義である)

化合物(I j)は、化合物(I a)を、不活性溶媒中、1当量から過剰量の還元剤で、-100℃～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～48時間処理することにより得ることができる。

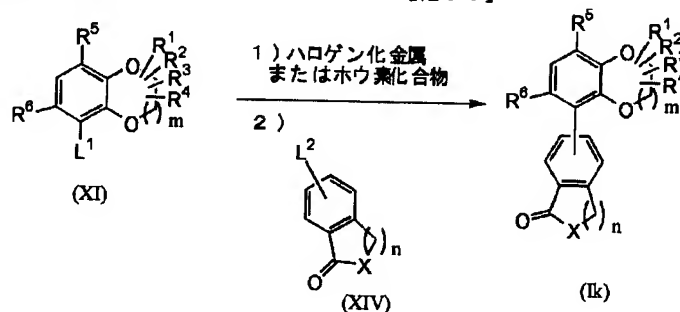
【0095】還元剤としては、1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン、トリエチルシラン、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセ※

20※トキシボロハイドライド、水素化アルミニウムリチウムなどが例示される。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、2-ブタノール、tert-ブチルアルコール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノール、ジオキサンなどが例示される。

工程20

【0096】

【化30】



【0097】(式中、m、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、L¹およびXは、それぞれ前記と同義であり、L²は、塩素、臭素、ヨウ素またはトリフルオロメタンスルホネート基を表す)

原料化合物(X I V)は、市販品として得られるか、公知の方法[Tetrahedron Lett., 30, 5499 (1992)]に準じて得ることができる。

【0098】化合物(I k)は、化合物(X I)を、不活性溶媒中、-100℃～室温の間の温度で5分間～10時間塩基で処理した後、ハロゲン化金属またはホウ素化合物と、-100℃～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～30時間反応させ、さらに化合物(X I V)と、

40 不活性溶媒中、触媒量から過剰量のパラジウム錯体存在下、室温～用いた溶媒の沸点間の温度で5分間～30時間反応させることにより得ることができる。なお、上記の触媒量から過剰量のパラジウム錯体存在下に行う反応では、必要に応じ、塩化リチウムや酸化銀などの塩類を添加してもよい。

【0099】塩基としては、リチウム、マグネシウム、メチルリチウム、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミド、ブチルリチウムなどが例示される。ハロゲン化金属としては、クロロトリブチルスズ、クロロトリメチルスズなどのハロゲン化アルキルスズ化合物類、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛などのハロゲ

ン化亜鉛類などが例示され、ホウ素化合物としては、トリメトキシホウ素、フェニルホウ酸、ホウ酸などが例示される。

【0100】パラジウム錯体としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム、酢酸パラジウムなどが例示される。

【0101】ハロゲン化金属またはホウ素化合物との反応で用いる不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、トルエ

*

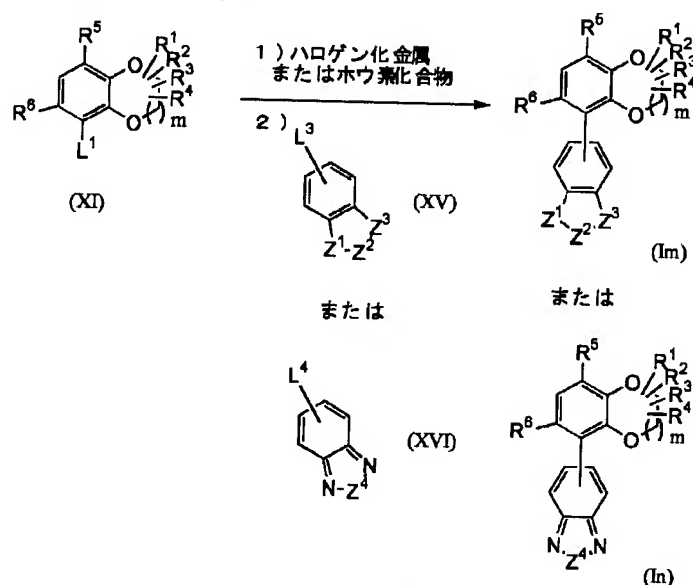
*ン、ヘキサンなどが例示される。

【0102】パラジウム錯体存在下での反応の際に用いる不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メタノール、エタノール、ブタノール、2-プロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、ジメチルアセトアミド、DMF、DMSOなどが例示される。

工程21

【0103】

【化31】



【0104】(式中、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、L¹およびZ¹-Z²-Z³は、それぞれ前記と同義であり、Z⁴は、酸素原子または硫黄原子を表し、L³およびL⁴は、塩素、臭素、ヨウ素またはトリフルオロメタンスルホネート基を表す)

原料化合物(XV)および化合物(XVI)は、市販品として得られるか、公知の方法[J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 1954 (1973)]に準じて得ることができる。

【0105】化合物(Im)は、化合物(XI)を、不活性溶媒中、-100℃~室温の間の温度で5分間~10時間塩基で処理した後、ハロゲン化金属またはホウ素化合物と、-100℃~用いた溶媒の沸点間の温度で5分間~30時間反応させ、さらに化合物(XV)と、不活性溶媒中、触媒量から過剰量のパラジウム錯体もしくはニッケル錯体存在下、室温~用いた溶媒の沸点間の温度で5分間~30時間反応させることにより得ることができる。また、化合物(In)は、化合物(XV)の代わりに化合物(XVI)を用い、化合物(XV)の場合と同様の反応を行うことにより得ることができる。上記の触媒量から過剰量のパラジウム錯体もしくはニッケル

錯体存在下に行う反応では、必要に応じ、塩化リチウムや酸化銀などの塩類を添加してもよい。

【0106】塩基としては、リチウム、マグネシウム、メチルリチウム、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミド、ブチルリチウムなどが例示される。ハロゲン化金属としては、クロロトリブチルスズ、クロロトリメチルスズなどのハロゲン化アルキルスズ化合物類、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛などのハロゲン化亜鉛類などが例示され、ホウ素化合物としては、トリメトキシホウ素、フェニルホウ酸、ホウ酸などが例示される。

【0107】パラジウム錯体としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム、酢酸パラジウムなどが例示される。ニッケル錯体としては、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロニッケル、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)ニッケルなどが例示される。

【0108】ハロゲン化金属またはホウ素化合物との反応で用いる不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどが例示される。

【0109】パラジウム錯体もしくはニッケル錯体の存在下での反応の際に用いる不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メタノール、エタノール、ブタノール、2-プロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、ジメチルアセトアミド、DMF、DMSOなどが例示される。

【0110】上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。化合物(I)の塩を取得したとき、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

【0111】また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。化合物(V)は、W099/16768に記載の方法またはそれに準じて製造することができる。

【0112】本発明の腸溶製剤としては、例えば、通常の腸溶性基剤でコーティングを施された製剤、通常の腸溶性基剤を用いたマトリックス製剤、その殻が腸溶性基剤から作られているカプセル剤などがあげられる。本発明においては、腸溶性基剤、腸溶性コーティングおよび腸溶性マトリックスという用語は、それぞれ、本質的に完全なままで胃を通過するが、小腸で速やかに溶解または崩壊して活性薬剤物質を放出する基剤、コーティングおよびマトリックスを表す。腸溶性基剤としては、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロースなどがあげられる。これらの腸溶性基剤は、可塑剤(例えば、マクロゴール6000、クエン酸トリエチル、トリアセチン、プロピレングリコールなど)および/または着色剤(例えば、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄など)を含むこともできる。

【0113】本発明による徐放性腸溶製剤は、通常の徐放性基剤でコーティングを施された製剤あるいは通常の徐放性基剤を用いたマトリックス製剤に腸溶性機能を付加した製剤である。徐放性コーティングの場合は、徐放

性コーティング基剤として、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチルメタアクリル酸メチルコポリマー、エチルセルロースなどが挙げられる。徐放性マトリックスの場合は、徐放性マトリックス基剤として、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチルメタアクリル酸メチルコポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマーなどが挙げられる。これらのコーティング基剤あるいはマトリックス基剤は、可塑剤(例えば、マクロゴール6000、クエン酸トリエチル、トリアセチン、プロピレングリコールなど)および/または着色剤(例えば、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄など)を含むこともできる。

【0114】本発明による腸溶製剤の剤形は、特に制限されるものではなく、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などがあげられる。また、通常の腸溶性基剤でコーティングを施された製剤あるいは通常の腸溶性基剤を用いたマトリックス製剤である錠剤、顆粒剤および散剤は、通常のハードカプセルなどに充填してカプセル剤として用いることもできる。また、徐放性腸溶製剤は、例えば、通常の徐放性基剤でコーティングを施された製剤あるいは通常の徐放性基剤を用いたマトリックス製剤である錠剤、顆粒剤および散剤を、殻が腸溶性基剤からなるカプセルに充填してカプセル剤として用いることもできる。

【0115】腸溶性コーティング、腸溶性マトリックス、徐放性コーティングまたは徐放性マトリックスは、当該技術分野で周知の方法に従って錠剤および/または顆粒剤および/または散剤および/またはカプセル剤に適用することができる。

【0116】経口投与用の錠剤、顆粒剤、散剤およびカプセル剤は、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントゴム、デンプンの粘液、ポリビニルピロリドンなど)、賦形剤(例えば、乳糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、部分アルファ化デンプン、リン酸カルシウムなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール、シリカなど)、崩壊剤(例えば、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)、湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウムなど)などを含むこともできる。

【0117】本発明の腸溶製剤中の嘔吐誘発作用を有する薬物の使用量としては、1日当たりの投与量が0.01mg~1gとなるのが好ましく、0.05~100mg

g/人となるのがより好ましく、5~50mg/人となるのがさらに好ましい。

【0118】次に、本発明の腸溶剤の効果について実験例により説明する。

実験例1：組み換えヒトPDE-I V阻害試験

ヒトホスホジエステラーゼcDNA (HSPDE4A) は、精巢より単離した。予想されるアミノ酸配列は、Bolger, G.ら [Mol. Cell. Biol., 6558 (1993)] の報告した配列 (HSPDE4A5) から、N末端側が223アミノ酸削除されたものである。この組み換えタンパク質を、大腸菌発現プラスミドを用いて発現、精製した。

被験化合物：化合物1および化合物3

【0119】PDE-I V阻害活性測定

PDE活性は、Kincaid, R.およびManganiello, V.の方法 [Method. Enzymol., 159, 457 (1988)] に従い、次の二段階過程により測定した。基質には $[^3\text{H}]$ cAMP (最終濃度1 mmol/L) を用い、反応は、N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノエタンスルホン酸 (50 mmol/L, pH 7.2)、 MgCl_2 (1 mmol/L) および大豆トリプシンインヒビター (soybean trypsin inhibitor) (0.1 mg/mL) を含む標準混合液中で行った。反応は、酵素の添加により開始し、30℃で10~30分間インキュベーションした。塩酸により反応を停止し、生成した5'-AMPを5'-ヌクレオシダーゼによって完全に分解した。DEAE-Sephadex A-25でクロマトグラフィーを行い、溶出した $[^3\text{H}]$ アデノシンをシンチレーションカウンターでカウントした。薬物はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して(濃度1.7%) 添加した。その結果、化合物1は0.1 $\mu\text{mol/L}$ で75%、0.01 $\mu\text{mol/L}$ で25%の阻害率を示し、化合物3は1 $\mu\text{mol/L}$ で87%の阻害率を示した。

【0120】実験例2：嘔吐誘発作用およびTNF α 産生抑制作用

PDE-I V阻害剤の嘔吐誘発作用を検定するために、イヌに対する経口投与を行った。PDE-I V阻害剤は、イヌにおいて腫瘍壊死因子 (TNF) α 産生阻害作用を示すことが知られている [Laboratory Animal Science, 45, 647-651 (1995)]。被験化合物を経口投与後、血液を採取し、リボポリサッカライド (LPS) 刺激により遊離されるTNF α 量を測定し、化合物のTNF α 産生抑制作用を調べた (ex vivo実験)。実験は、実験用腸溶剤 (腸溶カプセル) と比較用剤 (ゼラチンカプセル) を用いて行い、それぞれ、嘔吐とTNF α 産生抑制作用の発現用量を調べることににより、本発明の効果を調べた。

【0121】被験化合物：化合物1、化合物2および化

合物3

実験動物：雄性ビーグル犬 (体重は10 kg前後) を使用
ゼラチンカプセル：ゼラチンカプセルとしては、日本薬局方ゼラチンカプセル [type No.11、加商 (株)] を使用した。なお、あらかじめゼラチンカプセルのみを投与し、嘔吐のない個体のみを実験の実験に使用した。

比較用剤の調製：薬物は、0.5% メチルセルロースにて懸濁させたが、ゼラチンカプセルを用いて投与する場合、体重 1kg 当たり1~2 mLの投与量となるように調製した。経口投与直前に上記の割合で調製した懸濁液を、ゼラチンカプセルに入れて経口投与した。

【0122】腸溶性カプセル：腸溶性カプセルとしては、AS-Mタイプ (フロイント産業、腸溶性基剤：ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート) の大きさ #0 のものを使用した。なお、あらかじめ腸溶性カプセルにラクトースを充填したものを投与し、嘔吐のない個体のみを実験の実験に使用した。

実験用腸溶剤の調製：薬物を秤量後、腸溶性カプセル (AS-Mタイプ) に充填した。付属の説明書に従って、同じタイプのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートをアセトン・エタノール混液 (1:1) に溶解した溶液を、カプセル嵌合部に均一に塗布した。溶液を塗ったカプセルは、ただちにハンドドライヤーの冷風で乾燥し、試料を作成した。

【0123】イヌ経口投与嘔吐誘発実験

作成した試料をイヌに経口投与した。投与前と投与3, 8, 24時間後に前腕静脈より経時的にヘパリン下採血した。試料投与後1時間までは嘔吐を中心に症状観察し、以後採血時に嘔吐物の有無を確認した。実験は、イヌ2例を用いて行い、少なくとも1例で嘔吐が観察された最小投与量を最小嘔吐発現用量 (MED) とした。

【0124】イヌex vivo, TNF α 産生抑制試験

採血した血液は、一旦氷冷下に保存し、ex vivo, TNF α 産生抑制試験に使用した。採取した血液を96 well 平底プレートに180 μL /well添加した後、LPSを添加して刺激した (LPSの最終濃度：0.1, 1 $\mu\text{g/mL}$)。4時間、CO₂ インキュベーターにてインキュベートした後、4℃、1500 回転/分、10分間の遠心操作により上清を得た。得られた上清中のTNF α 量の測定は、human TNF α ELISAキット (DuoSet, Genzyme社) にて行った。30%以上のTNF α 産生抑制効果が認められた最小用量を最小有効用量 (MED) として表した。

【0125】

【表1】

第1表：嘔吐誘発作用（最小嘔吐発現用量）

	ゼラチンカプセル	腸溶カプセル
化合物1	MED=10 mg/kg, po	MED > 100 mg/kg, po
化合物2	MED=3 mg/kg, po	MED=80 mg/kg, po
化合物3	MED=80 mg/kg, po	MED=100 mg/kg, po

【0126】

* * 【表2】

第2表：TNF α 産生抑制作用：最小有効用量

	ゼラチンカプセル	腸溶カプセル
化合物1	MED=1 mg/kg, po	MED=3 mg/kg, po

【0127】第1表および第2表より明らかなように、腸溶カプセルを用いることにより、TNF α 産生抑制作用を減じることなく、被験化合物の嘔吐誘発作用が軽減された。このように、PDE-I V阻害剤の嘔吐誘発作用は、腸溶製剤を用いることで胃への直接作用を除去することにより軽減されることが示され、腸溶製剤の有効性が明らかとなった。

【0128】次に、本発明の実施例および参考例を示す。

【0129】

【実施例】実施例1：腸溶錠剤

流動層造粒機を用いて、素錠重量、100部に対し化合物1、10部、乳糖、58部、トウモロコシデンプン、25部およびクロスボイドン、3部を混合後、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液をスプレーして造粒を行った。得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム、1部を加えて混合後、打錠を行い、素錠を得た。コーティング剤皮、100部に対し、メタアクリル酸コポリマー-L、65部、クエン酸トリエチル、6部、タルク、18部、酸化チタン、11部を素錠にコーティングし、腸溶錠剤を得た。

【0130】実施例2：腸溶顆粒製剤

1) 遠心流動式造粒・コーティング装置を用いて、素顆粒重量、100部に対し化合物1、20部を結晶セルロース粒、78部にヒドロキシプロピルセルロースを結合剤として被覆した。得られた素顆粒に、コーティング剤皮、100部に対し、メタアクリル酸コポリマー-L、65部、クエン酸トリエチル、6部、タルク、18部、酸化チタン、11部をコーティングし、腸溶顆粒を得た。2) 1) で調製した腸溶顆粒をハードカプセル【日本薬局方ゼラチンカプセル（#3、ワーナーランパート（株））】に充填し、腸溶顆粒充填カプセル剤を得た。

【0131】実施例3：腸溶カプセル剤

流動層造粒機を用いて、素顆粒重量、100部に対し化合物1、10部、乳糖、58部、トウモロコシデンプン、25部およびクロスボイドン、3部を混合後、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液をスプレーして造粒を行った。得られた顆粒を、殻が腸溶性基剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート）からなるカプセルに充填し、腸溶カプセル剤を得た。

【0132】実施例4：徐放性腸溶製剤

遠心流動式造粒・コーティング装置を用いて、素顆粒重量、100部に対し化合物1、20部を結晶セルロース粒、78部にヒドロキシプロピルセルロースを結合剤として被覆した。得られた素顆粒にコーティング剤皮、100部に対し、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-RS、70部、クエン酸トリエチル、12部、タルク、18部をコーティングし、徐放性顆粒を得た。得られた徐放性顆粒を、殻が腸溶性基剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート）からなるカプセルに充填し、徐放性腸溶製剤を得た。

【0133】参考例1：化合物1の合成

（工程1）7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸（化合物a）

o-パニリン（42.0 g）をジメチルホルムアミド（DMF）（500 mL）に溶解し、クロロ酢酸エチルエステル（37.0 mL）および炭酸カリウム（75.0 g）を加え、5.5時間還流した。氷冷下、濃塩酸を滴下して酸性とし、室温で一晩放置した。析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して、化合物a（36.6 g、69%）を黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ , ppm): 3.95 (s, 3H), 7.08 (dd, J = 1.3 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.34 (m, 2H), 7.64 (s, 1H).

MASS (m/z): 380(M⁺).

【0134】（工程2）7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸エチルエステル（化合物b）

工程1で得られた化合物a（30.0 g）を乾燥エタノール（250 mL）に懸濁し、濃硫酸（25 mL）を加えて3時間還流した。水（200 mL）を加えて氷冷下攪拌し、析出した結晶を濾取、水洗した。エタノールから再結晶して、化合物b（28.4 g、83%）を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ , ppm): 1.42(d, J=7Hz, 3H), 4.02(s, 3H), 4.44(q, J=7Hz, 2H), 6.92(dd, J=1.5 Hz, 7Hz, 1H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.52(s, 1H).

【0135】（工程3）4-ホルミル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸エチルエステル（化合物c）

工程2で得られた化合物b（30.0 g）を乾燥ジクロロメタン（500 mL）に溶解し、氷冷下、ジクロロメチルメチルエーテル（18.5 mL）および四塩化チタン（44.7 mL）を滴下して、室温で20分間攪拌した。反応液を氷を含む

塩酸 (500 mL) に注入し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をエーテルに懸濁させて濾過することにより、化合物 c (29.0 g, 86%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ, ppm): 1.43(t, J=7Hz, 3H), 4.12(s, 3H), 4.46(q, J=7Hz, 2H), 7.01(d, J=8Hz, 1H), 7.75(d, J=8Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 10.0(s, 1H).

MASS (m/z): 248(M⁺).

【0136】(工程4) 2-エトキシカルボニル-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボン酸 (化合物 d) 工程3で得られた化合物 c (31.9 g) を tert-ブタノール (1.0 L) に懸濁し、スルファミン酸 (25.0 g) / 水 (210 mL) および亜塩素酸ナトリウム (17.4 g) / 水 (210 mL) を加え、40℃で1時間攪拌した。スルファミン酸 (5.0 g) および亜塩素酸ナトリウム (3.5 g) / 水 (40 mL) を加え、さらに1.5時間攪拌した後、水 (600 mL) を加え、析出した結晶を濾取し、水洗後、乾燥した。得られた結晶を酢酸エチルに懸濁し、再度濾取して、化合物 d (28.4 g, 84%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ, ppm): 1.36(t, J=7Hz, 3H), 4.05(s, 3H), 4.38(q, J=7Hz, 2H), 7.23(d, J=9Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.95(d, J=9Hz, 1H).

MASS (m/z): 264(M⁺).

【0137】(工程5) 4-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イルアミノカルボニル)-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸エチルエステル (化合物 e) 工程4で得られた化合物 d (15.0 g) を乾燥ジクロロメタン (100 mL) に懸濁し、塩化チオニル (100 mL) を加え、18時間還流した。減圧濃縮して得られた酸クロリドを、乾燥してそのまま次の反応に用いた。

【0138】4-アミノ-3, 5-ジクロロピリジン (18.5 g) を乾燥テトラヒドロフラン (THF) (600 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (60%オイルサスペンション, 5.68 g) を添加し、30分間攪拌した。先に調製した酸クロリドの乾燥ジクロロメタン (200 mL) 溶液を15分かけて滴下し、そのまま30分間攪拌した後、1mol/L HClを滴下して反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。有機層を1 mol/L HClおよび飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をエーテルに懸濁し、濾取して、化合物 e (21.2g, 91%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ, ppm): 1.41(t, J=7Hz, 3H), 4.12(s, 3H), 4.44(q, J=7Hz, 2H), 7.00(d, J=8Hz, 1H), 7.82(d, J=9Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.59(s, 2H).

MASS (m/z): 409(M⁺+1).

【0139】(工程6) 4-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イルアミノカルボニル)-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸 (化合物 f)

工程5で得られた化合物 e (35.7 g) をジオキサン (35

0 mL) に懸濁し、室温で5 mol/L NaOH水溶液 (70 mL) を加え、そのまま1時間攪拌した。氷冷下、5 mol/L HClを滴下して反応液を酸性とした後、析出した結晶を濾取した。水、エタノールで順次洗浄した後、乾燥して、化合物 f (31.7 g, 95%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ, ppm): 4.07(s, 3H), 7.29(d, J=8.5Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 8.08(d, J=8.5Hz, 1H), 8.77(s, 2H), 10.6(s, 1H), 13.8(brs, 1H).

MASS (m/z): 380(M⁺).

【0140】(工程7) 4-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イルアミノカルボニル)-7-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル) ベンゾフラン (化合物 1)

工程6で得られた化合物 f (37.2 g) を DMF (1.0 L) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 1水和物 (26.4 g)、N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (WSC) 1塩酸塩 (37.4 g) および1-メチルピペラジン (21.7 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1で溶出) で精製し、濃縮残渣をエタノールから結晶化し、化合物 1 (37.9 g, 84%) を無色結晶として得た。

【0141】融点: 224~225℃

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ, ppm): 2.12(s, 3H), 2.20-2.37(m, 4H), 3.57-3.70(m, 4H), 4.07(s, 3H), 7.25(d, J=8Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 8.07(d, J=8Hz, 1H), 8.77(s, 2H), 10.6(s, 1H).

MASS (m/z): 462(M⁺) IR (KBr, cm⁻¹): 1294, 1486, 1625, 1652, 3178.

元素分析C₂₁H₂₀N₄O₄Cl₂として

実測値 (%) C:54.53, H:4.47, N:12.08

計算値 (%) C:54.44, H:4.35, N:12.09

【0142】参考例2: 化合物3の合成

(工程1) 4-ヒドロキシ-4-(8-メトキシ-1, 4-ベンゾジオキサン-5-イル) シクロヘキサノンエチレンケタール (化合物 g)

5-ブロモ-8-メトキシ-1, 4-ベンゾジオキサン (10 g, 41 mmol) を THF (65 mL) に溶解し、-78℃で1.59 mol/Lのn-ブチルリチウムヘキサン溶液 (28mL, 45 mmol) を滴下した。15分後、1, 4-シクロヘキサジオンモノエチレンケタール (9.6 g, 61 mmol) の THF (50 mL) 溶液を滴下し、1時間攪拌後、室温で20分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶出) で精製し、化合物 g (9.0g, 68%) を白色固体として得た。

【0143】融点: 94~96°C

¹H-NMR(CDCl₃, δ, ppm): 1.58-1.72 (m, 2H), 1.88-2.28 (m, 6H), 3.57 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.90-4.07 (m, 4H), 4.35 (s, 4H), 6.46 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9 Hz, 1H).

MASS (m/z): 322 (M⁺).

【0144】(工程2) 4-シアノ-4-(8-メトキシ-1, 4-ベンゾジオキサン-5-イル) シクロヘキサノンエチレンケタール (化合物h)

工程1で得られた化合物g (0.49 g, 1.5 mmol) を塩化メチレン (4.9 mL) に溶解し、-78°Cでトリメチルシリルシアニド (0.26 mL, 1.9 mmol) を加え、次いで三フッ化ホウ素エチルエーテル錯体 (0.20 mL, 1.6 mmol) を滴下し、10分間攪拌後、さらに室温で10分間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出) で精製し、化合物h (0.30 g, 61%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ, ppm): 1.79-1.95 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 4H), 2.30-2.46 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.90-4.07 (m, 4H), 4.36 (s, 4H), 6.48 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9 Hz, 1H).

MASS (m/z): 331 (M⁺).

【0145】(工程3) 4-シアノ-4-(8-メトキシ-1, 4-ベンゾジオキサン-5-イル) シクロヘキサノン (化合物i)

工程2で得られた化合物i (0.29 g, 0.87 mmol) をアセトン (2.9 mL) に溶解し、6 mol/Lの塩酸水 (1.2 mL, 7.2 mmol) を加え、3時間加熱還流した。放冷後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、化合物i (0.23 g, 92%) を白色固体として得た。

【0146】融点: 157~161°C

¹H-NMR(CDCl₃, δ, ppm): 2.21-2.41 (m, 2H), 2.45-2.72 (m, 4H), 2.81-3.00 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.37 (s, 4H), 6.51 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9 Hz, 1H).

MASS (m/z): 287 (M⁺).

【0147】(工程4) 1-(8-メトキシ-1, 4-ベンゾジオキサン-5-イル)-4-メトキシメチレンシクロヘキサンカルボニトリル (化合物j)

メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロライド (34 g, 99 mmol) をTHF (320 mL) に懸濁し、tert-ブトキシカリウム (11 g, 99 mmol) を加えた。室温で15分間攪拌後、工程3で得られた化合物i (15 g, 52 mmol) のTHF (150 mL) 溶液を滴下し、室温で45分間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出) で精製し、化合物j (14 g, 82%) を白色固体として得た。

【0148】融点: 112~113°C

¹H-NMR(CDCl₃, δ, ppm): 1.67-1.82 (m, 2H), 2.08-2.60 (m, 5H), 2.82-2.98 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.36 (s, 4H), 5.84 (s, 1H), 6.47 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9 Hz, 1H).

MASS (m/z): 315 (M⁺).

【0149】(工程5) (シス)-4-シアノ-4-(8-メトキシ-1, 4-ベンゾジオキサン-5-イル) シクロヘキサンカルボアルデヒド (化合物k)

工程4で得られた化合物j (10 g, 32 mmol) をアセトン (100 mL) に溶解し、6 mol/Lの塩酸水 (210 mL) を滴下し、室温で2時間攪拌後、5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出) で精製し、化合物k (7.7 g, 80%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ, ppm): 1.80-2.35 (m, 7H), 2.38-2.57 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.36 (s, 4H), 6.49 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H).

MASS (m/z): 301 (M⁺).

【0150】(工程6) (シス)-4-シアノ-4-(8-メトキシ-1, 4-ベンゾジオキサン-5-イル) シクロヘキサンカルボン酸 (化合物3)

工程5で得られた化合物j (7.7 g, 26 mmol)、りん酸二水素ナトリウム (3.1 g, 26 mmol) および2-メチル-2-ブテン (12 mL, 120 mmol) をtert-ブチルアルコール (155 mL) に溶解し、氷冷下、80%亜塩素酸 (3.2 g, 28 mmol) の水 (46 mL) 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。亜硫酸水素ナトリウム (5.3g, 51 mmol) を加えて15分間攪拌後、2 mol/L NaOH水溶液を加え、酢酸エチルで洗浄した。6 mol/L HClでpH 3.5に調整し、析出した固体を濾取後、エタノールで再結晶し、化合物3 (5.5 g, 67%) を白色結晶として得た。

【0151】融点: 243~244°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 1.59-1.90 (m, 4H), 1.94-2.10 (m, 2H), 2.20-2.45 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.27 (dd, J = 5 Hz, 12 Hz, 4H), 6.60 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9 Hz, 1H), 12.2 (br s, 1H).

MASS (m/z): 317 (M⁺).

元素分析C₁₇H₁₉NO₅として

実測値 (%) C:64.09, H:6.01, N:4.51

計算値 (%) C:64.34, H:6.03, N:4.41

【0152】

【発明の効果】本発明により、PDE-IV阻害剤をはじめとする嘔吐誘発作用を有する薬物の副作用である嘔吐作用を軽減し、本来望まれる薬理効果をより安全に発揮し

得る腸溶製剤が提供される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ターム(参考)
A 6 1 K	9/30	A 6 1 K	9/30
	9/48		9/48
	31/275		31/275
	31/357		31/357
	31/496		31/496
	45/00		45/00
A 6 1 P	1/08	A 6 1 P	1/08
	43/00		43/00
	1 1 1		1 1 1

(72)発明者 上野 靖彦
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵
工業株式会社医薬総合研究所内

F ターム(参考) 4C076 AA30 AA38 AA45 AA54 AA61
BB01 CC29 CC50 DD28J
DD29J DD41A DD47J DD67
EE12A EE16A EE31 EE32A
EE33 EE38A EE42 FF25
FF31
4C084 AA17 MA35 MA41 MA43 MA52
NA06 NA12 ZA661 ZA662
ZC421 ZC422
4C086 AA01 AA02 BA15 BC50 GA02
GA08 MA01 MA02 MA04 MA05
MA35 MA41 MA43 MA52 NA06
NA12 ZA66 ZC42
4C206 AA01 AA02 HA12 KA01 MA01
MA02 MA04 MA05 MA55 MA57
MA61 MA63 MA72 NA06 NA13
ZA66 ZC42